

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 222

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

ICTERE GRAVIDIQUE

RECIDIVANT

(à propos de deux cas)

par

M. Jean-Pierre LAISNEY

Né le 25 Octobre 1948 à Coutances - 50 -

Présentée et Soutenue Publiquement le **28 MAI 1975**

Président: M. le Professeur A. VALLA

S. P. E. P. S. CAEN.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

ICTERE GRAVIDIQUE

RECIDIVANT

(à propos de deux cas)

par

M. Jean-Pierre LAISNEY

Né le 25 Octobre 1948 à Coutances - 50 -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: M. le Professeur A. VALLA

S. P. E. P. S. CAEN.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CAEN

Année 1952

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE



Président: M. le Professeur A. VALLA



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0036

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies Infectieuses
LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)

A MES PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A DOMINIQUE,

A TOUS MES AMIS,

Avec toute ma reconnaissance et
mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VALLA,

Il nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de notre Jury de Thèse,

Qu'il trouve ici l'assurance de notre
sincère admiration et l'expression de
notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ VERWAERDE,

Nous le remercions de nous avoir guidé
avec bienveillance au cours de ce tra-
vail.

Puisse-t-il croire en notre reconnais-
sance et à notre attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MANDARD,

Nous sommes heureux qu'il nous fasse
l'honneur de nous juger, et le prions
de croire à notre profonde reconnais-
sance.

MONSIEUR MOUCHEL,

Qui a bien voulu nous inspirer le su-
jet de cette thèse.

Qu'il trouve ici un témoignage de
gratitude et de notre admiration.

A TOUS NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN,

En signe de reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils nous ont
prodigué.

PLAN

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I</u> : HISTORIQUE	2
<u>CHAPITRE II</u> : MODIFICATIONS DU FOIE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE.	6
<u>CHAPITRE III</u> : A PROPOS DE DEUX CAS D'ICTERE GRAVIDIQUE RECIDIVANT.	11
<u>CHAPITRE IV</u> : DESCRIPTION CLINIQUE.	22
- Signes Cliniques	24
- Signes Biologiques	26
- Signes Radiologiques	28
- Aspects Anatomiques et Histologiques	29
<u>CHAPITRE V</u> : DIAGNOSTIC.	34
<u>CHAPITRE VI</u> : PRONOSTIC	38
- Maternel	39
- Foetal	41
<u>CHAPITRE VII</u> : RAPPEL DE LA FONCTION BILIAIRE ET ETIOPATHOGENIE.	43
<u>CHAPITRE VIII</u> : TRAITEMENT.	56
<u>CONCLUSION</u>	59
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	61

INTRODUCTION

- oOo -

L'ictère gravidique récidivant est une éventualité relativement rare. Sa fréquence serait de l'ordre de 1 à 3 cas pour 1000 accouchements (BERTRAND et MICHEL - 12).

Cette affection bénigne liée à l'état de gravidité est actuellement bien définie. Il s'agit d'un ictère cholostatique parfois familial apparaissant presque toujours au cours du dernier trimestre de la gestation, disparaissant après l'accouchement sans laisser de séquelles et récidivant lors de grossesses ultérieures. Si son étiologie hormonale est vraisemblable, la pathogénie de cette cholostase intra-hépatique n'a pu être, jusqu'ici, que supposée.

Les deux observations rapportées dans ce travail et la revue de la littérature récente vont permettre :

- de retracer les caractères cliniques et biologiques de cette affection.
- d'envisager la manière de mener la discussion diagnostique face à un ictère et une grossesse.
- d'apprécier le pronostic foetal.
- de proposer un traitement eu égard aux données physio-pathologiques actuelles.

- oOo -

CHAPITRE I

HISTORIQUE

- Premières descriptions cliniques de 1872 à 1950
- A partir de 1950, les auteurs scandinaves définissent l'affection.
- Depuis les années 60, les auteurs étudient le mécanisme de l'affection.

Il y a un siècle, en 1872, HOFFMAN (50) évoque l'histoire d' "une jeune femme, laquelle devenait ictérique peu de temps avant d'accoucher".

Mais c'est AHLFELD (6) en 1883, qui décrit la première observation d'un ictère bénin survenant en fin de grossesse, disparaissant après l'accouchement et ayant tendance à se reproduire lors d'une nouvelle gestation.

Par la suite, KEHRER (42) en 1907 précise les caractères cliniques et biologiques de l'affection.

En 1932, SCHWALM (62) relate chez la même femme la survenue d'un ictère à l'occasion de douze grossesses dont une seule menée à terme.

VIGNES (75) en 1935 dans son traité "les maladies des femmes enceintes" rappelle les observations antérieures à propos d'un cas personnel.

EPPINGER (27) en 1937 insiste sur le bon pronostic maternel de l'affection.

Les auteurs scandinaves (INGERSLEV et TEILUM (39) en 1951, THORLING (72) en 1955, SVANDBORG et OHLSSON (68) en 1959) en rassemblant de nombreux cas, ont le mérite d'avoir affirmé l'autonomie de l'ictère gravidique récidivant, mais n'ont pas dissipé les incertitudes de la pathogénie.

IKONEN (37) en 1964 se livre à une étude du mécanisme de l'ictère bénin de la grossesse.

LARSSON-COHN (47) en 1965 publie la première étude en microscopie électronique.

HAEMMERLI (33) en 1966 rassemble 399 cas dont 132 avec récurrence.

On note à l'étranger les publications de NIXON (1947) (55), PAVEL et GARTENBERG (1957)(59), GROS (1958)(32), SHEEHAN (1961)(64).

ARFWEDSON (8), attire en 1956 l'attention sur le prurit gravidique récidivant.

En France, PERREAU et ROUCHY en 1961 (60) publient neuf cas personnels.

TRAISSAC et BERAUD (1967) (74) rapportent une quarantaine de cas dans la littérature jointe à une observation personnelle.

Il convient de rappeler les travaux de CAROLI (18,19) (1954), les publications de JUSTIN-BESANCON (1959)(40), LEBON (1961)(49), BOQUIEM (1961)(16), B. et J.P. CHEVREL (1967) (23), CAROLI et CHEVREL (1968)(21,22).

Aux Etats-Unis, les premiers cas ne furent décrits qu'en 1960 et jusqu'en 1965 il n'y a eu que 9 cas publiés (KREEK - 44), HOLZBACH - 35), BROWN - 17, FAST - 29, BOAKE - 15).

En Israël, citons les travaux d'ELIAKIM (26), au Chili d'ESPINOZA (28) et ceux des auteurs polonais : WOJCICKA et LIEBHART (53).

Cette affection a été décrite dans la littérature sous diverses dénominations :

- "endogenous hepatotoxemia of pregnancy". THORLING, 1955.

- "hepatosis of pregnancy". SHEEHAN, 1961.
- "idiopathic jaundice of pregnancy". BROWN, 1968.
- "recurrent jaundice of pregnancy". SVANBORG OHLSSON, 1959.
- "ictère cholestatique récidivant de la grossesse". PERREAU
et ROUCHY, 1961.

- oOo -

CHAPITRE II

LES MODIFICATIONS DU FOIE AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

Des travaux récents : FRIEDBERG en 1963 (30),
HAEMMERLI en 1966 (33), SONG et RIFKING en 1969 (67) ont apporté une analyse plus complète de la physiologie hépatique chez la femme enceinte.

MODIFICATIONS METABOLIQUES

Variation du Flux Sanguin Hépatique

Au cours de la grossesse, il y a une augmentation du débit cardiaque. Le rapport flux sanguin hépatique sur débit cardiaque passe de 35/100 en dehors de la grossesse à 28/100 au cours de celle-ci pour MUNNEL et TAYLOR (54).

Ainsi, pour des fonctions métaboliques accrues, la perfusion hépatique n'augmente pas et il y aurait même une diminution relative.

Metabolisme Glucidique

Pendant la grossesse, les modifications du métabolisme glucidique sont d'interprétation délicate en raison du grand nombre de facteurs de régulation et des incertitudes persistantes sur ceux d'origine foetale et placentaire.

On observe des modifications de la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale : glycémie de base légèrement plus basse avec un maximum atteint plus tardivement ; la glycémie après deux heures restant plus élevée que chez la non gravide.

Metabolisme lipidique

Les lipides plasmatiques sont augmentés, cette élévation portant sur les phospholipides, les acides gras libres et estérifiés ainsi que les triglycérides.

Le cholestérol s'élève à partir du quatrième mois (2,5 à 3 g par litre) pour atteindre son maximum vers le huitième mois

(4 à 5 g par litre) avec conservation du rapport d'estérification.

Là encore, les modifications observées ne reflètent pas uniquement le retentissement hépatique de la grossesse.

Métabolisme des Protéïnes

La protidémie diminue au cours de la gestation par l'abaissement de l'albumine alors que les α_2 et β globulines sont légèrement augmentées et que les γ globulines sont peu ou pas modifiées. Cette hypoprotidémie paraît être liée à des phénomènes de dilution, le volume plasmatique pouvant augmenter de 50 à 60 % au cours de la grossesse.

Ces modifications rendent compte de l'accélération de la vitesse de sédimentation et des perturbations des tests de flocculation qui peuvent être légèrement positifs dans 10 à 20 % des grossesses au cours du dernier trimestre.

Métabolisme de la Bilirubine et Fonction d'Excrétion

La bilirubine totale est modérément augmentée au cours du dernier trimestre : 15 % des femmes auraient un taux de 10 à 15 mg par litre et 1,7 % un taux supérieur.

A partir du quatrième mois commence l'hémolyse chez le fœtus. La bilirubine libre foetale (non conjuguée en raison de l'immaturité enzymatique du foie) traverse le placenta et se présente au foie maternel pour y être conjuguée, puis éliminée par la bile.

Mais les hormones stéroïdes diminuent la conjugaison par inhibition de l'enzyme glycuronyl-transférase et surtout l'excrétion biliaire à partir du dernier trimestre. Cette diminution des possibilités excrétoires de la bilirubine conjuguée semble sous la dépendance des oestrogènes par action compétitive au niveau des sites enzymatiques.

L'élimination de la Bromo-sulfo-Phtaléine (BSP) est perturbée. La rétention sanguine de la 45ème minute est supérieure de 5 % chez 12 % des femmes et 10 % chez 3,7 % (FRIEDBERG, - 30).

Elle serait plus importante pendant le travail.

Par la technique d'infusion prolongée du colorant dans la seconde partie de la grossesse, COMBES (24) trouve une augmentation moyenne de 122 % de la capacité relative du stockage hépatique. Au contraire, il existe une baisse moyenne de 27 % de la capacité excrétoire.

MODIFICATIONS DES ENZYMES SERIQUES

- le taux des phosphatases alcalines croît régulièrement au cours de la grossesse avec une flèche lors du travail.

SADOVSKY, ZUCKERMANN ont démontré que cette augmentation est due principalement à une phosphatase alcaline dont la nature thermostable signe l'origine placentaire.(77)

- le taux des transaminases ne s'élève pas au cours d'une grossesse normale. Leur élévation témoignerait d'une cytolyse et donc d'une hépatite.
- la cholinestérase, enzyme hydrolytique, d'origine hépatique, voit une baisse de son activité au cours de la grossesse.

Enfin, on note la présence de sels et pigments biliaires dans les urines en fin de grossesse ainsi qu'une urobilinurie.

Les acides biliaires sanguins ne sont pas augmentés de façon significative. SJOVALL (66) trouve un taux moyen de 0,85 mg/l.

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES

L'opinion d'HOFFBAUER (36) du début du siècle concernant l'existence d'un "foie de grossesse" n'a plus cours actuellement où l'intégrité du foie est couramment admise.

INGERSLEV et TEILUM (39) et NIXON (55) ont, cependant, relevé quelques modifications minimes .

- une augmentation de la taille des hépatocytes et de leurs noyaux.
- parfois une discrète infiltration lymphocytaire des espaces portes.

- une hypertrophie des cellules de Küpffer dans les sinusoides.
- des vacuoles graisseuses disséminées dans les régions centrolobulaires.

Ainsi, la grossesse réalise une véritable cholostase en "miniature" avec une diminution des processus de conjugaison et d'excrétion.

Les perturbations fonctionnelles observées sont modérées et d'apparition tardive, au cours du troisième trimestre de la grossesse, qu'il s'agisse :

- du flux hépatique inchangé malgré l'accroissement des fonctions métaboliques ;
- du syndrome cholostatique :
 - . hyperbilirubinémie,
 - . élévation des phosphatases alcalines,
 - . hypercholestérolémie avec conservation du rapport d'estérification.
- enfin, l'absence de cytolysé hépatique, les transaminases restent normales.

- oOo -

CHAPITRE III

A PROPOS DE DEUX CAS D'ICTERE GRAVIDIQUE RECIDIVANT

PREMIERE OBSERVATION

Madame P... Evelyne.

Antécédents personnels :

Tuberculose pulmonaire à l'âge de 7 ans et qui fut traitée en sanatorium pendant deux ans.

Antécédents familiaux :

Lors de toutes ses grossesses, la mère de Madame P... avait présenté un ictère et un prurit. Cet ictère apparaissait de plus en plus précocement avec les gestations ; il y eut, en outre, deux avortements, l'un à deux mois et l'autre à cinq mois.

La première soeur aînée, trois enfants, aurait eu un ictère. Enfin, la deuxième soeur aînée a accouché dans le service en 1970 ; à son entrée, elle était jaune et présentait des lésions de grattage. L'ictère disparaissait après l'accouchement d'un prématuré de huit mois et demi, pesant à la naissance 2600 g.

Première grossesse : (tableau p.20)

- Date des dernières règles du 26-10 au 1-11-71.
Cycle régulier de 25 à 28 jours.
- Premier examen le 29-12-71, strictement normal pour l'âge de la grossesse si ce n'est des nausées et quelques vomissements.
- examen à deux mois et demi, le 22-1-72.
Prise de poids de 1500 g, tension à 11/7, utérus en rapport avec l'âge de la grossesse.
- Fin Mars 72, à quatre mois et demi, elle est vue à domicile pour asthénie, flatulences post-prandiales et prurit qu'accompagne un subictère cutanéomuqueux.
L'examen est normal : pas de gros foie, pas de grosse rate.
Les mouvements actifs du fœtus sont perçus.

Traitement vitaminique banal. Les examens complémentaires demandés ne sont pas pratiqués.

- Le 24-4-72 consultation du sixième mois. Il existe un ictère cutanéomuqueux, du prurit entraînant des lésions de grattage. On demande des examens biologiques qui ne sont pas effectués.
- Le 20-6-72, troisième consultation prénatale :
 - . examen obstétrical normal, bruits du coeur perçus, hauteur utérine en rapport avec l'âge de la grossesse.
 - . ictère cutanéomuqueux, prurit intense, pas d'hépatomégalie.Bon état général. Pas de fièvre ni douleur abdominale. Mise en garde, elle effectue enfin les examens paracliniques demandés.
- Le 23-6-72 :
 - . Bilirubine totale : 35 mg/l
 - . Bilirubine conjuguée : 24 mg/l
 - . Cholestérol total : 3,30 g/l
 - . Transaminases SGOT 70
 - . SGPT 80
 - . Hémogramme sub-normal.
- Le 3-7-72 Madame P... est admise à la maternité de Coutances afin d'établir le diagnostic étiologique de cet ictère qui évolue depuis Mars 72.

L'interrogatoire ne retrouve ni syndrome grippal, ni accès d'angiocholite, ni prise de médicaments, ni transfusion sanguine dans les jours précédents la survenue de l'ictère.

Il existe un ictère cutanéomuqueux franc, les urines sont foncées et les selles faiblement décolorées. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni grosse rate.

Le prurit est toujours tenace avec lésions de grattage.

Il n'y a pas de fièvre. L'état général est bon.

La viabilité du fœtus est satisfaisante cliniquement et biologiquement (oestrioluries normales).

Les examens paracliniques sont en faveur d'un syndrome cholestatique avec des transaminases peu élevées.

. SGOT 82

. SGPT 57

La recherche de l'antigène Australia est négative, le test de Coombs est négatif.

Ainsi, cet ictère survenu au cours de la grossesse ne peut être mis sur le compte ni d'une lithiase radio-opaque des voies biliaires, ni d'une hépatite virale.

Il n'existe pas de signes d'hémolyse.

En faveur de l'ictère gravidique récidivant, on retient :

- les antécédents familiaux de la malade,
- le prurit isolé apparu quelques semaines avant l'ictère,
- l'existence d'un syndrome cholestatique net avec un état général conservé sans fièvre et sans douleur,
- les signes biologiques de cholostase.

La patiente sort sans traitement et revient le 25-7-72 pour accoucher. Après 16 heures de travail, marquées par de bonnes contractions, la descente ne s'effectue pas : la dilatation reste à 2 cm, le col s'épaissit, le liquide se teinte et on note alors un défaut de flexion de la tête, la décision est prise de Césariser : il s'agit d'un front variété bregmatique (comme en témoigne un hématome fronto-orbitaire chez un garçon normal, Apgar à 7, P.N. 3,140 g).

Au cours du temps opératoire, on explore macroscopiquement le foie qui est de teinte et de volume normaux ; les voies biliaires extrinsèques sont libres ; la vésicule est grosse et flasque. On prélève un fragment de 2 cm x 1 cm sur le bord antérieur du lobe gauche du foie.

Les suites opératoires immédiates voient une aggravation de l'ictère (l'ictère post-césarienne avec anesthésie au fluothane est fréquent dans notre expérience) puis une régression.

Deux mois plus tard, on note une disparition totale de l'ictère, examen gynéco-obstétrical et général strictement normaux, paramètres biologiques, sanguins et urinaires, normaux. Le nourrisson a un développement psycho-moteur normal.

Le compte-rendu anatomo-pathologique (Professeur Ag. J.C. MANDARD) confirme notre diagnostic :

"Tissu hépatique de structure normale, mais dont certains hépatocytes dans les tracées médio-lobulaires présentent une surcharge biliaire, surtout autour des canalicules dilatés . comblés par des micro-thrombi-biliaires".

"Il n'y a pas de réaction inflammatoire, on remarque seulement la présence de quelques polynucléaires éosinophiles. Il existe d'assez fréquentes, mais petites, vacuoles de stéatose.

Il s'agit d'une image de cholostase intra-hépatique pure, telle qu'elle s'observe dans les ictères bénins récidivants de la grossesse, dans les traitements par oestroprogestatifs de synthèse, ou par des tétracyclines.

Pas de signes histologiques de malignité ou de tuberculose dans ce matériel".

Deuxième grossesse : (tableau p.21)

- Date des dernières règles du 16-5-74 au 20-5-74.
- Accouchement prévu le 1-3-75.
- La seconde grossesse de Madame P... évolue pendant les quatre premiers mois sans histoire si ce n'est quelques troubles digestifs banaux et une leucorrhée à candida albicans traitée par des ovules de mycostatine.
- Le prurit est apparu à quatre mois et s'accompagne d'un subictère conjonctival.
- Il n'y a pas de gros foie. Les selles sont légèrement décolorées.
- Les mouvements actifs du fœtus sont perçus. L'utérus est à l'ombilic.
- Le 14 Novembre, l'ictère est généralisé cutanéomuqueux. Les selles sont décolorées et les urines foncées. Il n'y a pas d'hépatomégalie. Le prurit est très intense et prédomine surtout aux extrémités. Il n'y a pas de fièvre
- Des examens paracliniques sont demandés :
 - Bilirubine totale : 25 mg/l
 - Bilirubine conjuguée : 20 mg/l

- Phosphatase alcalines : 114 U I
- Cholestérol total : 2.48 g
- Transaminases SGOT 95
SGPT 85

La récurrence d'un syndrome cholestasique clinique et biologique permet de porter le diagnostic d'ictère gravidique récidivant.

- Le 7 Janvier, Mme P... est hospitalisée pour menace d'accouchement prématuré accompagné d'un état grippal. Température à 38°9 à l'entrée.
- L'accouchement ne peut être évité au terme de 33 semaines d'aménorrhée.

Le liquide est teinté, l'expulsion rapide.

Mme P... met au monde une fille de 2530 g. Apgar à 8 à la première minute. Petite détresse respiratoire : polypnée accompagnée de battements des ailes du nez.

L'enfant est alors adressé au Centre des Prématurés à St Lô. A son entrée, l'enfant paraît infecté ; il existe des pustules sur le visage et sur le tronc. La radiographie pulmonaire montre des opacités micronodulaires diffuses.

L'enfant, suspect d'infection néonatale, est mis sous antibiotique (Totapen, Gentalline).

Les différents prélèvements bactériologiques reviennent positifs à une *Listeria monocytogènes*.

Une ponction lombaire faite au 3ème jour montre l'absence de localisation méningée.

L'amélioration clinique et radiologique permet la sortie de l'enfant. L'état neurologique est cependant médiocre : hypotonie axiale et des membres. Les réflexes archaïques sont incomplets et de mauvaise qualité.

Le compte-rendu anatomo-pathologique (Professeur Ag. J.C. MANDARD) d'un fragment placentaire, confirme l'infection maternelle :

" Placenta pesant 600 grammes et mesurant 14 cm de diamètre. Insertion marginale du cordon.

Histologie : les villosités placentaires sont matures de type à terme.

Entre certaines villosités dans les espaces maternels il existe quelques amas de polynucléaires et macrophages dans de petites thromboses inter-villeuses. Près de la plaque basale, quelques-uns de ces amas polynucléaires et macrophages sont plus importants et séparent des villosités en nécrose ischémique.

Egalement infiltrats inflammatoires polynucléaires et macrophagiques sous-choriaux.

Le cordon possède ses trois vaisseaux.

Pas de signes histologiques de malignité ou d'affection spécifique dans ce matériel".

CONCLUSION :

Placenta - placentite évoquant une infection d'origine maternelle.

Cette première observation suivie personnellement tout au long de la grossesse a la particularité d'être un cas familial, la mère de la malade ayant présenté un ictère et un prurit lors de toutes ses grossesses.

Le tableau clinique n'est pas typique, le prurit étant apparu tôt au cours des deux grossesses (quatrième mois) et s'est accompagné d'un subictère.

Les examens biologiques et la biopsie hépatique confirment le syndrome de cholostase.

L'accouchement s'est fait prématurément dans les deux cas donnant naissance à des enfants vivants.

DEUXIEME OBSERVATION

Madame D... 35 ans, quatrième geste, deuxième pare, O rhésus positif, est hospitalisée le 19 Juillet 1974 à la maternité de l'Hôpital de Caen (Professeur LEVY) pour un ictère survenant en fin de grossesse.

Antécédents familiaux :

Mère diabétique décédée.

Antécédents personnels :

- appendicectomie en 1958.
- cholécystectomie en 1961 pour lithiase vésiculaire.
- en 1970, puis en 1971, deux fausses-couches suivies de curetage, puis une myomectomie en 1971.
- en 1972, troisième gestation avec apparition d'un ictère cholestatique gravidique.
- Accouchement prématuré à 7 mois d'un enfant vivant, bien portant actuellement.

La grossesse actuelle s'est déroulée de façon difficile :

- à 3 mois, cerclage du col,
- à 6 mois apparition d'un prurit accompagné d'un subictère conjonctival,
- à la 29ème semaine d'aménorrhée, menace d'accouchement prématuré.

L'ictère est franc et s'accompagne d'un prurit intense qui a été amélioré par le doricène (4 comprimés par jour).

Les examens biologiques du 17 Juillet montrent :

- . bilirubine totale : 14 mg/l
- . phosphatases alcalines : 519 U
- transaminases SGOT 38 U
- SGPT 115 U
- . taux de prothrombine : 100 %
- . protéines totales : 70 g %.

Le 19 Juillet :

- . bilirubine totale : 7 mg/l
- . bilirubine conjuguée : 0
- . bilirubine libre : 7 mg/l
- . phosphatases alcalines: 550 U
- . transaminases SGOT 32,5 U
- SGPT 97 U

Le 5 Août :

- . bilirubine totale : 3,8 mg/l
- . phosphatases alcalines: 620 U
- . transaminases SGOT 88 U
- SGPT 140 U

A 32 semaines d'aménorrhée, dosage de l'oestriol à 6500 μ g.

Le 19 Août, l'accouchement n'a pu être évité au terme de 34 semaines d'aménorrhée ; le liquide était teinté, la dilatation s'est faite rapidement, l'expulsion a été sans problèmes.

Madame D... a mis au monde une fille de 1900 g, Apgar à 10. Une délivrance artificielle a été pratiquée pour non décollement placentaire.

Les suites de couches ont été simples en dehors d'une infection urinaire à colibacille.

Le prurit avait disparu en deux semaines.

Cette deuxième observation réalise le tableau clinique typique d'un ictère gravidique recidivant apparu vers le sixième mois.

	23 JUIN	3 JUILLET	12 JUILLET	1 AOUT	4 AOUT	19 SEPTEMBRE
N.F.S			recouchement			
G-R	3.800.000	4.050.000	3.900.000	3.300.000	3.800.000	3.800.000
G-B	9.600	7.600	14.000	8.100	8.500	10.900
POLYNEUTRO	73	70	93	69	76	71
EOSINO	3		1	4	2	1
LYMPHOCYTES	19	24	4	21	16	20
MONOCYTES	5	6	2	6	5	8
PLAQUETTES	N	N		N	N	
RETICULOCYTES	-1	-1	-1	-2	-1	-1
COOMBS	N	N	N	N		
Recherche de l'ANTIGENE AUSTRALIA		N		N		N
OESTRIOLURIE		15.100				
Fonction						
CXCRETO						
BILIAIRE						
BILIRUBINE TOTALE mg/l	35	29	37	22	24	8
BILIRUBINE LIBRE mg/l	11	10	16	7	11	5
BILIRUBINE CONJUGEE mg/l	24	19	21	15	13	3
CHOLESTEROL g/l	3,3	3	2,6	2,25	14	1,7
PHOSPHATASES ALCAINES (UB)		10,5	12	9,5		
PIGMENTS BILIAIRES	++	+		+	+	
S.G.O.T		82	88	90	45	15
S.G.P.T.	70	57	80	41	45	20
FER SERIQUE		138				
CAPACITE DE FIXATION		420				
COEF. DE SATURATION		32,8				
Test d'						
INFLAMMATION						
PROTIDES TOTAUX g%		62				
SERUM ALBUMINE g%		26,7				
" GLOBULINE g%		35,3				
RAPPORT A/G		0,75				
SERUM ALB.		6				
" GLOB.		16				
		16				
		19				
HANGER			0	0	0	7
MAC LAGAN			1	2	2	3
GROS			2,8	2,7	2,9	

	27 SEPTEMBRE	14 NOVEMBRE	20 DECEMBRE	9 JANVIER accouchement?	17 JANVIER
N.F.S	G.R	3.450.000	3.850.000	3.100.000	
	G.B	7.000 8Q	8.200 71	11.700 54	
	POLYNEUTRO EOSINO	%	2	3	1
	LYMPHOCYTES	%	22	26	41
	MONOCYTES	%	2	3	2
	PLAQUETTES		300 000	350 000	270 000
COOMBS	RETICULOCYTES %	245.000 1	3,6	2,9	
			N	N	
Recherche de l'ANTIGENE AUSTRALIA					
OESTRIOLURIE					
Fonction EXCRETO BILIAIRE	BILIRUBINE TOTALE mg/24 h		9900	11600	
	LIBRE mg/100	6	25	28	21
	CONJUGUEE mg/100	4	5	7	2
	CHOLESTEROL g/100 mg/100	2	20	21	19
	PHOSPHATASES ALCAINES (U.I.) %	77	2,48 114	2,52 165	18 3 15
Test de CYTOLYSE	B.S.P		-28 -24		
	LIPIDES TOTAUX g/100		8	7,8	
	S.G.-O.T (UI)	23	95	60	24
	S.G.-P.T (UI)	55	85	90	32
	FER SERIQUE T.P %			140 X 100	81,8 X 37 60
Test d' INFLAMMATION	PROTIDES TOTAUX g/100		60	55	51
	SERUM ALBUMINE g/100		20,7	18,4	19,4
	// GLOBULINE g/100		39,3	36,6	31,6
	RAPPORT A/B		0,53	0,50	0,61
	SERUM ALB. // GLOB. %		34,5 7	33,5 8,5	38 9
HANGER MAC LAGAN GROS	%		18 19	22	20 17
	%		21,5	15	16
	%				
	%				
	%				

CHAPITRE IV

- CLINIQUE

- BIOLOGIE

- RADIOLOGIE

- ASPECTS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

L'ictère gravidique récidivant réalise le tableau d'un syndrome cholostatique pur. Il survient en fin de grossesse, guérit après l'accouchement pour récidiver lors de nouvelles grossesses.

L'intervalle qui sépare deux gestations est absent de toutes manifestations pathologiques.

ANTECEDENTS

La notion d'hépatite virale est parfois retrouvée à l'interrogatoire. TRAISSAC (74) note sur 40 observations trois cas d'hépatite virale antérieure aux grossesses. Ce nombre est cependant peu démonstratif.

Des cas familiaux sont parfois cités : notre observation personnelle en est un exemple, la mère de la malade ayant présenté un ictère lors de chacune de ses grossesses.

PERREAU et ROUCHY (60) rapportent l'observation de deux soeurs qui, au cours de leur grossesse, présentèrent un tableau clinique analogue : ictère et accouchement prématuré.

Dans l'observation de BOREEL, citée par VIGNES (75), la mère de la malade aurait présenté la même affection.

HECHT et CAROLI (34) ont publié l'observation d'une femme présentant un ictère gravidique récidivant et qui avait une soeur souffrant d'une cholostase récurrente bénigne.

Enfin, on retrouve parfois la notion de prurit gravidique lors des grossesses précédentes. Il présente des similitudes biologiques et évolutives avec l'ictère gravidique récidivant. Certains auteurs font de ce prurit une forme clinique anictérique de l'ictère cholostatique de la grossesse (CAROLI).

SIGNES CLINIQUES

L'ictère survient, en général, dès la première grossesse, mais ne peut apparaître que lors des gestations ultérieures.

- Sa date d'apparition est variable d'une malade à l'autre, l'ictère se manifestant le plus souvent au cours du deuxième trimestre entre la 24ème et 30ème semaine.

Il peut se manifester plus tôt. HAEMMERLI (33) rapporte que chez sept femmes sur 23, l'ictère apparaissait dès les 7ème et 14ème semaines de grossesse.

Pour THORLING (72), l'ictère apparaît au cours des trois derniers mois de gestation dans 40 % des cas.

De plus, variable d'une femme à l'autre, sa date d'apparition serait de plus en plus précoce à chaque grossesse pour une même femme (TRAISSAC - 74).

- Son mode d'installation est marqué par l'apparition d'un prurit survenant au cours d'une grossesse évoluant jusqu'alors sans histoire, en dehors de quelques troubles digestifs vagues : anorexie, nausées, occasionnellement des vomissements et des douleurs abdominales.

Il s'agit d'un prurit intense, le plus souvent, tenace, responsable de lésions de grattage pouvant entraîner l'insomnie.

Parfois généralisé, il se localise dans d'autres cas aux bras, aux jambes, aux espaces interdigitaux et à la plante des pieds. Il s'accompagne de bradycardie, ce qui est notable chez une femme enceinte dont la cadence cardiaque est plus élevée que la normale.

C'est un signe de valeur, tant au point de vue clinique qu'évolutif car sa diminution annonce la fin de la maladie.

Il peut à lui seul résumer la maladie. Il existe des formes prurigineuses pures.

Cette période prurigineuse dure en moyenne deux semaines avant que n'apparaisse l'ictère.

- La période ictérique débute de manière insidieuse.

L'ictère est généralisé, cutanéomuqueux en règle assez discret.

Les urines sont foncées et contiennent des sels et pigments biliaires.

La décoloration des selles est inconstante.

Il n'y a ni arthralgie, ni fièvre ni altération de l'état général.

L'asthénie est en règle assez fréquente et peut persister plusieurs mois après la disparition de l'ictère.

L'examen physique est pauvre. Le foie est généralement augmenté de volume et parfois sensible à la palpation.

FAST, (29), sur 11 observations, signale 6 fois une discrète hépatomégalie et trois fois une sensibilité hépatique.

Il n'y a jamais de splénomégalie.

- Evolution :

Une fois apparu, l'ictère persistera pendant toute la grossesse et ne disparaîtra que dans les unes à six semaines après l'accouchement. Dans l'observation de LEVY (51), l'ictère disparaît quatre à cinq mois après la délivrance.

HAEMMERLI cite trois observations où l'ictère a duré plus de six semaines après l'accouchement (33).

Si l'ictère est tardif, donc proche de l'accouchement, la guérison est plus précoce : 6 à 7 jours après la délivrance pour INGERSLEV (38).

SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan biologique confirme le syndrome de cholestase habituellement modéré et qui demande à être interprété en fonction des modifications éventuelles liées à la gravité.

Fonction biliaire :

- l'hyperbilirubinémie est modérée ; cette élévation intéresse surtout la bilirubine conjuguée. Le taux moyen de bilirubine atteint 50 à 80 mg/l.
- les phosphatases alcalines sont toujours augmentées, dépassant en règle 10 unités Bodansky ou 20 unités King Armstrong. Le taux est supérieur à celui trouvé dans une grossesse normale. (28 UB dans l'observation de TRAISSAC - 74).

Il existe une hypercholestérolémie avec un taux d'estérification conservé. Les chiffres se situent entre 2,50 g et 4 g dans la majorité des cas.

- dans les urines, urobiline, sels et pigments biliaires sont retrouvés.

La mesure de la clearance de la brome sulfone phtaleine :

Elle objective la rétention.

Les sels biliaires sont constamment augmentés.

SJOVALL (66) trouve un taux moyen de 25 mg/l, les rapports entre acides désoxycholiques, chenodésoxycholiques et choliques sont de 0,1 , 1 et 4,5 , ce qui montre l'augmentation exclusive de l'acide cholique.

Tests de cytolyse

Les transaminases SGOT et SGPT sont le plus souvent normales. Mais on retrouve parfois des transaminases un peu élevées, mais avec des valeurs moindres que celles rencontrées au cours de l'hépatite virale. (En moyenne 275 UF pour la SGOT et

254 UF pour la SGPT dans les observations de BERTRAND et MICHEL (11).

Cette élévation, toujours discrète, des transaminases s'observe comme dans toute cholostase prolongée.

Les fonctions métaboliques

- Métabolisme des protides :

Le taux des protéïnes totales est normal ou légèrement diminué.

L'électrophorèse montre, le plus souvent, une discrète diminution des albumines ; une légère augmentation des α_1 et α_2 globulines, une augmentation plus importante des globulines (taux supérieur à 20 % dans la majorité des cas).

Les γ globulines ont un taux normal ou légèrement abaissé.

Les tests de Gros, Hanger et Mac Lagan sont normaux ou peu perturbés témoignant de l'intégrité de la cellule hépatique.

- Métabolisme des lipides :

Dans une étude de SVANDBORG (69, 70), les taux de lécithines et de triglycérides sont un peu plus bas que dans une grossesse normale, le taux des acides gras libres est normal. Il y a donc peu de différence avec les taux trouvés dans une grossesse normale.

ARFWEDSON, VONSTUDNITZ (9) ont trouvé chez 42 femmes atteintes de prurit de la grossesse un taux de lipides totaux élevés (phospholipides et cholestérol) et ont montré par électrophorèse des lipides une élévation des β lipoprotéïnes et une diminution des α lipoprotéïnes.

Autres examens

La recherche de l'antigène Australia est négative, tout comme le test de Coombs.

L'hémogramme montre souvent une fausse anémie par dilution avec un taux de réticulocytes normal.

Les bilans hormonaux font apparaître des résultats divergents. Dans différentes observations, les taux de prégnandiol et d'oestrogènes sont abaissés. (LEVY (51), BOQUIEM (16)).

LEBON (49) note que "l'élimination des oestrogènes est très diminuée":

- 235 γ de phénostéroïdes par 24 H (N : 7500)
- 60 γ de folliculine par 24 H (N : 6860)
- Prégnandiol : 22,5 mg au lieu de 51 mg/ 24 H
- 17 cétostéroïdes urinaires : 5,1 mg, soit un taux diminué de moitié.

PERREAU (60), dans ses observations, trouve des dosages hormonaux normaux.

Ainsi, le bilan biologique au cours de l'ictère gravidique récidivant révèle un syndrome cholestatique pur sans souffrance hépatocytaire, sans réaction mésenchymateuse, sans hémolyse pathologique. A la suite de l'accouchement, les tests biologiques se normalisent rapidement.

SVANBORG (70) constate la normalisation assez rapide (trois semaines) de l'hyperbilirubinémie et de l'hyperphosphatasémie.

THORLING (72) note le retour à la normale de l'hyperbilirubinémie dans des délais variant entre deux et sept mois.

SIGNES RADIOLOGIQUES

La cholécystographie faite après l'accouchement et disparition de l'ictère ne montre rien, hormis le cas d'une lithiase associée.

PERREAU et ROUCHY (60) pratiquèrent une cholangiographie après régression de l'ictère qui montra l'absence d'arrêt du produit de contraste dans le cholédoque, mais la vésicule n'était pas opacifiée.

Des explorations endoscopiques et opératoires des voies biliaires ont montré que celles-ci étaient libres de tout obstacle extra-hépatique.

ASPECTS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

De nombreux auteurs (ELIAKIM (26), ADLERCREUTZ (2), BROWN (17), BOAKE (15)) ont pratiqué des laparoscopies et ponctions biopsies hépatiques dans le post-partum chez des femmes présentant un ictère gravidique récidivant.

En laparoscopie,

le foie, le plus souvent de volume normal, a une surface lisse avec quelques mouchetures verdâtres.

Dans une observation d'ADLERCREUTZ (2) existaient, à la surface du foie, de gros canaux biliaires dilatés, alors que le volume de la glande était normal.

La vésicule biliaire est ferme, mais non rénitente à la palpation comme dans tout syndrome cholostatique.

En microscopie optique

- l'architecture lobulaire est conservée, hormis "quelques modifications des cellules périlobulaires, notamment celles formant les plateaux limitants". BROWN (17).

- "les hépatocytes et les cellules de Küpffer, notamment dans les zones centrolobulaires, présentent une accumulation de pigment biliaire intra-cytoplasmique .

Certaines cellules parenchymateuses sont nécrosées. Cette nécrose est probablement d'origine biliaire car elle atteint les cellules qui sont les plus chargées en pigment".

BROWN (17) a mis en évidence la présence de "corps de Councilman" dans le cytoplasme de certaines cellules parenchymateuses.

Par la coloration à l'hématoxyline éosine, cet auteur montre la présence "de granulations cytoplasmiques basophiles, différentes des granulations habituellement rencontrées dans les cellules hépatiques. La coloration à l'acide périodique Schiff révèle des variations dans la quantité et la distribution du glycogène mais la plupart des cellules en contiennent".

- les canalicules biliaires sont dilatés et encombrés de nombreux thrombi-biliaires.
- une discrète réaction mésenchymateuse a été rapportée par certains auteurs. (PERREAU, ROUCHY - 60).

BROWN (17) note l'existence "d'une prolifération cholangio-laire dans les espaces portes et une infiltration inflammatoire dont l'intensité est proportionnelle à la prolifération.

Dans certains cas, on note un certain degré de fibrose portale".

LEBON (49) quant à lui note un aspect d'hépatite péri-portale.

Enfin, tous les auteurs soulignent la disposition irrégulière de ces anomalies qui ne frappent pas tous les lobules. Certains paraissent indemnes.

En microscopie électronique

BROWN trouve des altérations des microsomes des cellules parenchymateuses qui sont niées par certains auteurs (ELIAKIM - 26, KATER et MISTILIS - 41), consistant en :

- "une dilatation et vacuolisation du réticulum endoplasmique avec parfois désintégration complète de l'ergastoplasme dans les cellules situées au centre du lobule. Les grains de Palade normalement accrochés au réticulum endoplasmique apparaissent dispersés et concentrés dans les zones péri-biliaires.
- le cytoplasme de la plupart des cellules parenchymateuses apparaît chargé de granules de densité électronique voisine de celle des grains de Palade, mais de taille supérieure (50 à 80 m μ de diamètre). Ces granules forment des agrégats de quatre à six ou parfois plus. Ces formations mesurent environ 200 m μ de diamètre.

D'autres formations d'un diamètre variant de 200 à 400 m μ

composé d'un centre clair et d'une zone périphérique de densité moyenne ont été observées. La découverte de plusieurs centres clairs dans ces structures fait évoquer un mécanisme d'aggrégation.

Bien que ces aspects ne soient pas ceux du glycogène, ils en prennent les colorants, notamment l'acide phosphomolybdique, l'hydroxyde de plomb.

- de nombreux lysosomes sont trouvés dans les cellules parenchymateuses des zones centro-lobulaires et sont, semble-t-il, volumineux mais d'aspect normal.
- des cellules avec appareil de Golgi identifiable sont en nombre diminuées.
- quant aux cellules de Küpffer, normales pour la plupart, certaines présentent des inclusions cytoplasmiques ressemblant pour les unes à des lysosomes, mais le plus souvent ayant une apparence cristalline". BROWN (17).

ADLERCREUTZ constate des modifications dans la structure mitochondriale :

"des mitochondries géantes élargies et irrégulières dont la membrane interne est remplacée par un ensemble de traits parallèles; alternativement clairs et sombres, orientés selon le grand axe de la mitochondrie".

LARSSON-COHN (47) décrit des aspects de même type en parlant d' "aspects de myélinisation". Cet auteur décrit des "corps lamellaires", organites de même dimension que les mitochondries et formés de stries concentriques.

De telles modifications mitochondriales sont également observées dans les ictère provoqués par les contraceptifs oraux et les drogues hépatotoxiques.

Presque tous les canalicules biliaires sont dilatés et certains de façon importante. (5 à 8 microns de largeur maximale pour ADLERCREUTZ) avec présence de nombreux thrombi-biliaires dans leur lumière.

"leurs microvillosités sont absentes ou très raccourcies" pour BOAKE (15) ; "hypertrophiées et gonflées occupant la plus grande partie de la lumière" pour BROWN (17).

Toutes ces perturbations histologiques persistent tout au long de la grossesse et ne disparaissent qu'après l'accouchement.

Il faut noter l'absence de corrélation entre le degré des modifications ultrastructurales hépatiques et la sévérité des symptômes cliniques.

Nous concluerons avec ADLERCREUTZ que "les altérations ultrastructurales de l'ictère gravidique récidivant ne sont pas spécifiques et de semblables modifications ont été observées dans des obstructions extra-hépatiques ou après administration de drogues hépatotoxiques".

LESIONS ANATOMIQUES PLACENTAIRES

Récemment, des auteurs polonais LIEBHART et WOJCIKA (53) ont entrepris un travail d'analyses microscopiques portant sur 74 placentas dont 57 provenaient de femmes atteintes d'ictère gravidique récidivant. Dans 38 cas, l'ictère apparaissait pour la première fois. Dans six cas, il s'agissait d'une récurrence et dans 13 cas l'ictère coïncidait avec une pyélonéphrite.

L'anomalie la plus souvent retrouvée, lors d'un premier épisode de la maladie, est la "présence de phagocytes chargés d'hémosidérine principalement au niveau des membranes".

En cas de récurrence de l'ictère, les modifications observées sont si constantes qu'elles peuvent être considérées comme caractéristiques de cette affection. Il s'agit d' "une hypermaturité du placenta par rapport à l'âge gestationnel du fait d'une fibrose excessive du stroma et de l'hypermaturité du trophoblaste représenté par un excès de bourgeons syncytiaux. Un autre aspect typique est représenté par une alté-

ration du lit veineux capillaire et un excès de cellules conjonctives. Dans ce groupe de placenta, la non uniformité de la maturation villositaire peut être observée sous la forme de la coexistence de cellules présentant des degrés variables de maturation morphologique. De telles figures peuvent être dues à la présence de foyers hypermatures dans les villosités".

Or, ces auteurs notent que ces anomalies placentaires sont plus marquées en cas de récidives de l'ictère.

D'autre part, les altérations de la paroi des capillaires villositaires, entraînent des perturbations au niveau des échanges foeto-maternel et retentissent aussi directement sur l'état du fœtus.

Cette sénescence prématurée du placenta pourrait être invoquée lors du déclenchement prématuré du travail.

- oOo -

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

La récurrence lors de grossesses successives permet de différencier l'ictère gravidique récidivant des autres ictères de la grossesse.

Lors d'un premier épisode de la maladie, la difficulté diagnostique est maximale ; il sera évoqué parmi les autres ictères de la grossesse et amène à discuter :

LES ICTERES COINCIDANT AVEC UNE GROSSESSE

L'Hépatite Virale

L'absence de contagion, de syndrome prémonitoire pseudo-grippal, l'absence de signes de cytolysse hépatique et la négativité de l'antigène Australia permettent d'éliminer ce diagnostic.

Seules les formes cholestatiques pures poseront un problème difficile.

L'Hépatite Médicamenteuse

sera éliminée par un interrogatoire et une enquête soignée ; la prise de phénothiazine étant fréquente au cours des vomissements gravidiques du premier trimestre.

L'Ictère Lithiasique

se discute sur la séquence douleur-fièvre et ictère.

L'Ictère Hémolytique

est éliminé par l'absence d'anémie, le test de Coombs négatif et la réticulocytose basse.

Certains ictères coïncidant avec une grossesse sont plus rares :

- l'ictère de la pyélonéphrite gravidique.
- les hyperbilirubinémies idiopathiques chroniques :
Maladies de Gilbert, Dubin-Johnson et Rotor, cholestase récurrente bénigne.
- enfin, la grossesse semble favoriser les poussées d'hémolyse et d'ictère à bilirubine libre chez les malades atteintes de sphérocytose ou d'elliptocytose et au cours des hémoglobinopathies.

LES ICTERES LIES A LA GROSSESSE

L'Ictère de la Stéatose Aiguë Gravidique

décrit par SHEEHAN

en 1940, réalise le tableau d'un ictère grave d'apparition tardive, habituellement au cours du troisième trimestre de la grossesse. L'ictère est précédé d'une phase prodromique de quelques jours marquée par des nausées et des vomissements, parfois une soif intense, souvent une asthénie et une tachycardie (pouls supérieur à 100), enfin par des douleurs épigastriques.

En quelques jours, vont apparaître des céphalées et l'ictère va foncer rapidement, les vomissements deviennent sanguinolents, marc de café et des troubles nerveux complètent ce tableau clinique grave.

Le travail se déclenche rapidement et aboutit à l'expulsion d'un fœtus mort dans 3/4 des cas. La délivrance est suivie d'une aggravation de l'état maternel et la mort survient en coma profond dans des délais assez brefs.

Ce tableau dramatique est tout différent de celui de l'ictère gravidique récidivant.

Les Ictères Provoqués par les Tétracyclines

ont un tableau

clinique identique à celui de la stéatose aiguë gravidique : nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère précédant l'azotémie progressive, les troubles nerveux, les hémorragies

digestives et le coma terminal.

Les Ictères Complicant les Vomissements Précoces de la Grossesse :

CAROLI en fait une entité indiscutable alors que SHEEHAN nie toute relation entre les vomissements gravidiques et l'ictère.

L'ictère est rare dans la toxémie gravidique.

Il est la conséquence de l'hémolyse importante.

Les contextes cliniques et biologiques sont ici différents de celui de l'ictère gravidique récidivant dont le diagnostic repose sur :

- l'apparition d'un prurit et d'un ictère au moins lors de deux grossesses chez la même femme.
- la biologie et l'histologie confirmant le syndrome cholestatique pur.
- la disparition des signes cliniques biologiques et histologiques entre les grossesses.

- oOo -

CHAPITRE VI

PRONOSTIC MATERNEL ET FOETAL

PRONOSTIC MATERNEL

Le pronostic maternel est toujours bon, le prurit disparaît en deux à trois jours après l'accouchement, l'ictère plus lentement en deux semaines, parfois en six semaines. (IKONEN - 37).

Quelques particularités sont cependant à signaler :

- pendant la grossesse, on a noté chez certaines femmes une tendance aux hémorragies (gingivorragies et épistaxis) ;
SVANDBORG et THORLING (70, 72) conseillent l'administration de vitamines K₁.
Lors de la délivrance, il est parfois signalé des hémorragies, sans que celles-ci revêtent un caractère alarmant (PERREAU).
HAEMMERLI (33) rapporte, dans un cas personnel, une hémorragie de la délivrance, alors que le taux de prothrombine de la mère était à 37 %. Sur 29 grossesses (chez 11 femmes), FAST (29) signale trois hémorragies du post-partum avec un taux de prothrombine normal.
BOQUIEM et MAYER, cités par VIGNES (75) signalent des manifestations de type éclamptique, l'ictère survenant dans un contexte de dysgravidie sévère.
- à distance, le pronostic est également bon en dehors de quelques cas particuliers :
INGERSLEV (39) et NIXON (55) notent que chez la grand multipare ayant fait de nombreux ictères, le tableau clinique peut s'aggraver avec évolution vers un ictère grave.
TYLECOTE, cité par HAEMMERLI (33) signale chez une malade, entre l'âge de 18 ans et 32 ans, huit grossesses accompagnées d'ictère, débutant dans les trois derniers mois et durant trois mois après la délivrance ; après le dernier

accouchement, l'ictère devient permanent et aurait évolué vers une cirrhose biliaire primitive xanthomateuse.

L'évolution de l'ictère gravidique récidivant vers une cholostase intra-hépatique chronique ou maladie de Hanot et Mac Mahon constitue un cas exceptionnel (ALBOT et Collaborateurs (7)).

- une éventualité est à craindre chez ces femmes : la possibilité de récides de l'affection lors de nouvelles grossesses. Parfois seul le prurit réapparaîtra mais toutes les combinaisons sont possibles, notamment une grossesse normale entre deux grossesses avec ictère.

Une forme récidivante à chaque grossesse est retrouvée dans 71,6 % des cas.

Une forme irrégulièrement récidivante ne se manifestant pas à chaque grossesse dans 22,2 % des cas.

Il faut enfin signaler la sensibilité de ces femmes aux médications réputées hépatotoxiques.

FAST (29) rapporte le cas d'une femme atteinte d'ictère gravidique récidivant et traitée par de la chlorpromazine pour des vomissements en début de grossesse. Trois jours après le début du traitement un ictère cholestasique est apparu, ayant rétrocedé après l'arrêt du médicament.

La prise de contraceptifs oraux entraîne une rechute de la maladie. (BROWN - 17 - en 1963 ; KREEK - 44 - 1967 . THOMPSON - 71 - 1970). L'ictère guérissant sans séquelles en quelques semaines après l'arrêt de l'emploi de produits hormonaux.

PRONOSTIC FOETAL

Pour l'enfant, le pronostic est beaucoup plus réservé. Il est en partie lié à la prématurité.

Si tous les auteurs sont d'accord pour admettre la notion de prématurité et, par voie de conséquence, de morts perinatales, leur désaccord se manifeste quant à la fréquence de cette prématurité.

Pour PERREAU et ROUCHY (60), dont les chiffres portent sur 27 grossesses, 7 mortalités infantiles furent observées dont 1 mort-né, 3 décès au premier jour, 3 décès tardifs au quatorzième jour, un mois et trois mois et demi.

Ces auteurs colligent dans la littérature 118 gestations avec ictère : 58 accouchements prématurés, plus cinq avortements, soit 63 interruptions prématurées de grossesse, plus de la moitié des cas.

61 enfants vivants, 15 décès ultérieurs attribués souvent à la prématurité.

LEVRAT et DESCOS (50) rapportent deux observations personnelles avec deux accouchements prématurés et une mort in utero.

Ils citent HAEMMERLI qui observe 23 accouchements prématurés pour une série de 43 grossesses, soit un accouchement prématuré une fois sur deux.

Dans une statistique récente de CAROLI et CHEVREL (21) sur 11 grossesses, on compte un enfant vivant et 10 prématurés ou mort-nés.

Tout à l'opposé de ces opinions pessimistes, BERTRAND et MICHEL (11) soulignent, à propos de 12 cas, la bénignité de l'affection : 3 prématurés sur 15 grossesses et surtout un seul décès a été observé relevant d'une occlusion intestinale sur bride de cause indéterminée.

Ils concluent "ces constatations contredisent la fragilité réputée de l'enfant du fait de la prématurité".

A l'étranger, THORLING (72) n'observe que trois accouchements prématurés sur 35 grossesses.

L'ensemble de la littérature penche cependant en faveur de la plus grande fréquence de l'accouchement prématuré avec toutes ses conséquences pour le fœtus.

La prématurité ne semble dépendre ni de la durée d'évolution de l'ictère ni de son intensité. Il n'y a pas progression de la prématurité aux ictères successifs. Cependant, il est habituel qu'une femme qui a présenté un accouchement prématuré lors d'une première grossesse ictérique ait la même complication lors de grossesses ultérieures.

A l'opposé, certaines femmes mènent à leur terme chacune de leurs grossesses.

Le pronostic a la particularité d'être toujours le même pour la même femme.

Enfin, les enfants nés de ces grossesses ictériques sont bien constitués et présentent rarement des signes d'atteinte hépatique. Trois malformations ont été signalées dans la littérature : un hypospadias et un cas de microcéphalie cités par PERREAU (60), un raccourcissement du membre inférieur gauche par THORLING (72).

- oOo -

CHAPITRE VII

RAPPEL DE LA FONCTION BILIAIRE ET ETIOPATHOGENIE

RAPPEL DE LA FONCTION BILIAIRE

Un bref rappel du métabolisme de la bilirubine va nous permettre d'aborder les différentes conceptions pathogéniques qui ont été envisagées pour tenter de comprendre et de mieux traiter cette affection. (schéma p.45) (65).

SYNTHESE DE LA BILIRUBINE

La bilirubine est le pigment terminal de dégradation de l'hémoglobine. La durée de vie des globules rouges étant de 120 jours, ils sont alors détruits dans le système réticulo-endothélial essentiellement la rate.

La bilirubine ainsi formée représente 80 à 90 % du pigment synthétisé, le total de bilirubine formé par 24 heures étant de 200 à 300 mg.

A l'état normal, une faible dose de bilirubine 10 à 15 % provient de l'hémoglobine libérée dans la moëlle osseuse lors de l'avortement d'une petite proportion de cellules érythrocytaires jeunes (normoblastes).

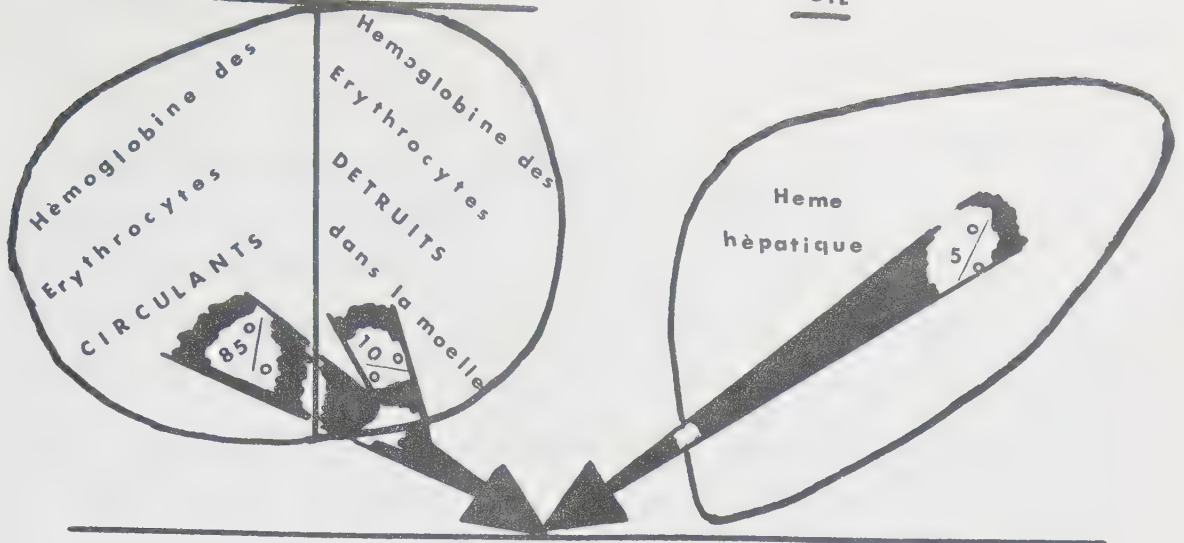
Enfin, 5 à 10 % de la bilirubine pourrait provenir d'autres sources que l'hémoglobine, en particulier de précurseurs hémiques : les cytochromes et la catalase (non hémoglobiniques).

TRANSPORT PLASMATIQUE

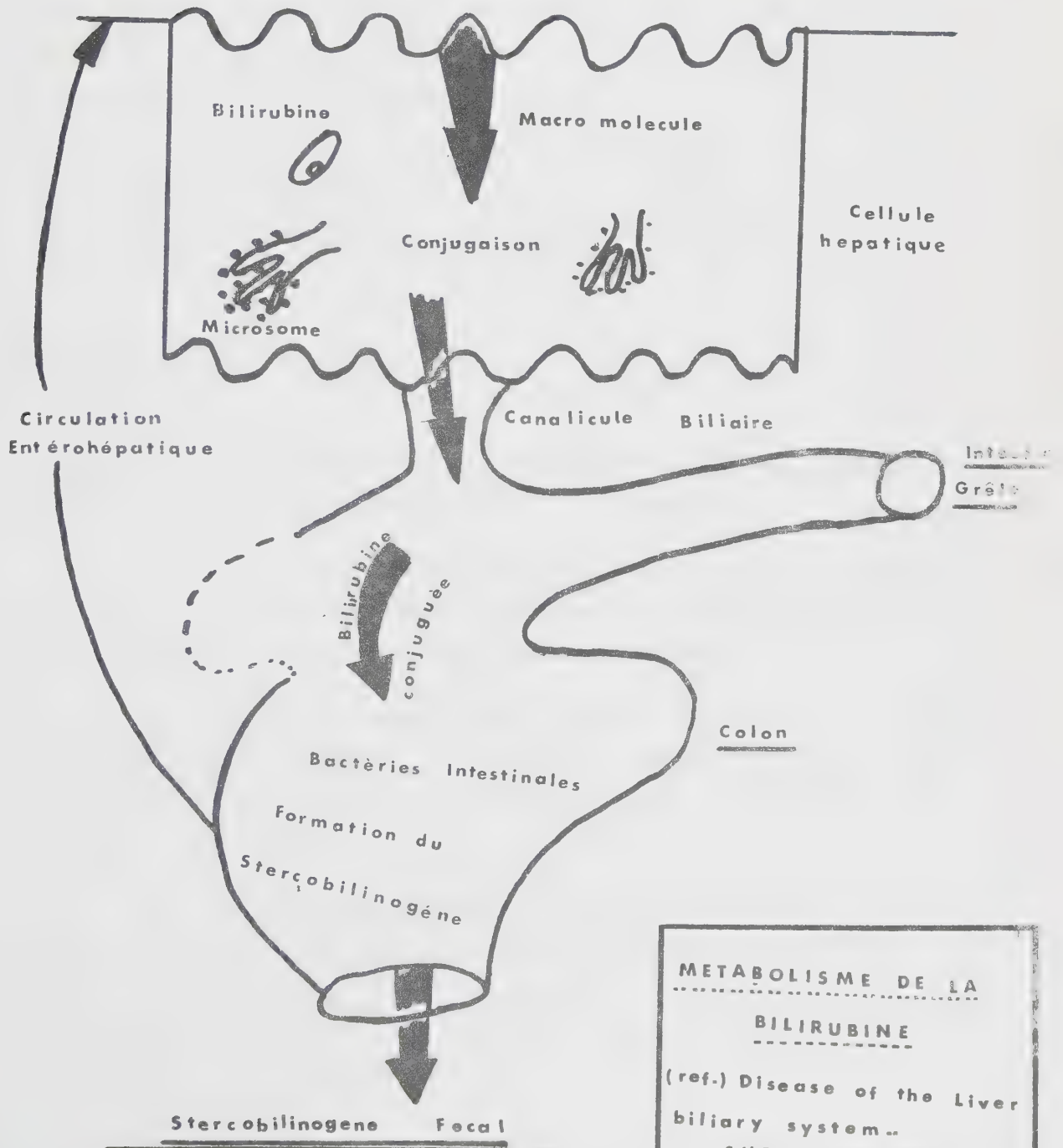
La bilirubine ainsi formée passe dans le sang en étant solidement liée à l'albumine plasmatique.

TRANSPORT HEPATIQUE

Elle est captée par l'hépatocyte selon un mécanisme mal connu (processus de diffusion non ionique grâce à l'action des



Bilirubine serum albumine SINUSOIDE



METABOLISME DE LA
BILIRUBINE

(ref.) Disease of the Liver
biliary system..
SHERLOCK (65)

protéïnes de transfert ou "ligandines" :

La ligandine (ou protéïne Y) et la protéïne Z. (LEVI, GATMAITAN, ARIAS (52)).

Dans l'hépatocyte, elle est conjuguée à l'acide glucuronique grace à une enzyme microsomale, la glucuronyltransférase.

La bilirubine diglucoroconjuguée ainsi formée est éliminée activement dans la lumière des canalicules.

EXCRETION

Sous l'influence des bactéries intestinales, la bilirubine conjuguée est transformée en une série de dérivés, les urobilinogènes. La plus grande partie de ces urobilinogènes sont éliminées dans les matières fécales, notamment sous forme de stercobiline. Une faible partie sera réabsorbée par l'intestin et reprise par le foie, une petite fraction réabsorbée sera éliminée dans les urines sous forme d'urobiline.

ETIOPATHOGENIE

Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer la survenue de l'ictère gravidique récidivant.

Les aspects cliniques et histologiques, la reproduction de l'ictère à chaque grossesse permettent d'écarter formellement l'hépatite virale cholostatique.

L'hypothèse d'une insuffisance hépatique gravidique est actuellement rejetée, les grandes fonctions hépatiques restant dans les limites de la normale au cours d'une grossesse non compliquée.

Si la nature cholostatique est actuellement admise, il reste à déterminer le mécanisme de cette cholostase.

La compression des voies biliaires par l'utérus gravide a d'abord été évoquée.

PAVEL (59) avance l'hypothèse d'un spasme oddien réflexe à point de départ péritonéal.

PUYO (61) incrimine une dyskinésie biliaire.

L'hyperfolliculinie entraînerait une hypotonie des voies biliaires. La progestérone agit sur les fibres lisses des voies biliaires extra-hépatiques réalisant un état d'atonie analogue à la classique atonie pyélo-urétérale.

CAROLI (19) souligne l'obstruction fonctionnelle des petits canaux à la périphérie du lobule expliquée peut-être par l'atonie des voies biliaires.

L'hyperviscosité biliaire a été incriminée. Dans l'observation de DEBRAY, citée par PERREAU (60), une cholécystostomie avec drainage montre que l'élimination biliaire, très peu abondante jusqu'à l'accouchement et constituée jusque là par une bile épaisse et noire, devient rapidement abondante aussitôt après l'accouchement avec excrétion de bile claire. Un trouble de la perméabilité canaliculaire pourrait intervenir entraînant le passage de protides des cellules vers la bile (albuminochole). Il en résulterait une concentration de la bile par déshydratation et albuminochole qui serait la cause essentielle de la cholostase.

D'autre part, les oestrogènes provoquent une augmentation du rapport acides biliaires dihydroxylés, trihydroxylés, ce qui diminue le pouvoir solubilisant de la bile (CAROLI - 22).

La dépendance chronologique de l'ictère vis-à-vis de l'état gravidique fait rattacher l'affection aux modifications hormonales de la grossesse.

Le troubles de la cholostase décrit au cours de l'ictère gravidique récidivant et au cours de la grossesse sont liés à l'action des hormones stéroïdes sur le foie.

De nombreuses substances chimiques dont les hormones

stéroïdes sont susceptibles de provoquer des ictères semblables à celui de l'ictère gravidique récidivant.

KREEK (44) administra un oestrogène (éthynil-oestradiol) à la dose de 100 µg par jour à 4 femmes ayant des antécédents d'ictère gravidique, 3 présentèrent un prurit avec troubles digestifs, la dernière développa un ictère.

HOLZBACH (35) rapporte le cas d'une femme atteinte d'ictère gravidique récidivant lors de quatre grossesses antérieures. L'administration de 10 mg de norethindrone et de 0,06 mg de mestranol, trois semaines après l'accouchement, dans un but contraceptif, provoque la réapparition de la maladie.

ORELLANA et DOMINGEZ (57) (1966) notent que 27 de leur 42 femmes ayant présenté un ictère après contraceptifs oraux, avaient dans leurs antécédents une cholostase gravidique accompagnée d'ictère.

Cette action a servi de véritable test diagnostique à CAROLI (21). Sur les huit observations d'ictère gravidique récidivant rapportées par CHEVREL, quatre fois un test à Enidrel a été pratiqué (20 mg par jour pendant huit jours). A chaque fois des anomalies biologiques nettes de cholostases ont été constatées.

SHAFFNER (63) indique que l'ictère peut survenir chez des femmes n'ayant pas présenté d'ictère cholostatique pendant le dernier trimestre de la grossesse.

Le syndrome cholostatique apparaît dans les trois premiers mois après la prise de médicament.

Parfois, il s'agit d'un ictère franc accompagné de prurit pouvant associer une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines dans le sérum, mais l'élévation de ces dernières est presque toujours modérée.

Le plus souvent, tout se borne à des anomalies isolées des épreuves fonctionnelles hépatiques qui paraissent exister chez une femme sur trois prenant la "pilule". L'épuration de la BSP est anormale dans 10 % à 50 % des cas.

KLEINER (43) après administration d'Enidrel à 31 femmes, dans un but contraceptif, constate de façon constante une chute du transport maximum (Tm) de la BSP alors que le stockage reste normal.

L'importance de ce trouble, proportionnel à la dose hormonale administrée, est maximal vers le troisième mois de traitement et persiste tant que les contraceptifs oraux sont poursuivis.

L'augmentation des phosphatases alcalines est plus rare, environ 2 % des cas selon OCKNER et DAVIDSON (56). Une élévation modérée de l'activité sérique des transaminases existe dans 0 à 18 % des cas suivant les séries. Elle est maximale pendant le premier trimestre du traitement puis elle disparaît même si les contraceptifs oraux sont poursuivis, comme si il existait une "adaptation" de l'hépatocyte.

Les anomalies en microscopie optique et électronique se bornent à une cholestase avec peu ou pas de lésions hépatocytaires. (47).

A l'arrêt du traitement, ces anomalies disparaissent sans laisser de séquelles.

S'il existe des analogies biologiques et histologiques entre l'ictère gravidique récidivant et celui des contraceptifs oraux, il faut souligner que les quantités d'hormones sécrétées en fin de grossesse sont hors de proportion avec celles contenues dans les contraceptifs oraux.

MUELLER, KAPPAS et GALLAGHER tiennent pour responsables les oestrogènes en tant que facteur déclenchant de la cholestase (31).

Avec un oestrogène de synthèse utilisé dans les contraceptifs oraux : le mestranol, on a observé une franche diminution du Tm de la BSP sans modification du stockage.

GALLAGHER étudie sur des rats les stéroïdes actifs sur la rétention de la BSP. Il conclut que cette activité est liée au cycle A et B de la structure phénantrénique. Il attribue les différences d'activités entre les oestrogènes

et les autres stéroïdes aux variations dans la structure du cycle A touchant la fonction phénolique. Un tel cycle A serait le site chimique responsable de l'excrétion de la BSP.

D'autre part, les dérivés 17 α alkylés auraient une action cholostatique plus nette que les mêmes corps non alkylés (13).

Les dérivés de la 19 nor testostérone (noréthynodrel et norgestrel) utilisés dans les contraceptifs oraux peuvent provoquer une diminution du Tm de la BSP. Cela pourrait être dû à leur alkylation en 17 α , mais aussi du fait qu'ils sont partiellement métabolisés en oestrogènes in vivo (PAULSEN - 58).

De nombreuses recherches, notamment celles d'ADLERCREUTZ (1,3,4) ont été faites pour tenter de préciser le mécanisme de ce trouble. Cet auteur étudia les sécrétions hormonales au cours de l'ictère gravidique récidivant. Il arrive aux conclusions suivantes :

- les quantités d'oestrogènes éliminées dans les urines sont du même ordre que chez la femme enceinte normale à la même date de la grossesse.
- en revanche, les quantités d'oestrogènes éliminées dans la bile sont nettement diminuées.

L'auteur constate, chez une femme normale, des concentrations de 4,84 microgrammes pour 100 ml de bile, alors que chez la femme souffrant d'ictère gravidique récidivant, ce taux tombe à 0,47.

Ainsi le cycle entérohépatique normal des oestrogènes est interrompu. Parmi les différents troubles constatés, on note la diminution de la concentration des dérivés glucuro-conjugués en 3 (conjugaison qui se fait normalement au niveau des cellules muqueuses de l'intestin) et l'élévation des dérivés conjugués en 16 et 17 qui sont les précurseurs normaux des dérivés précédents produits par le foie.

L'auteur conclut qu'il n'existe pas d'anomalies quantitatives des sécrétions hormonales dans l'ictère gravi-

dique récidivant. Par contre, leur métabolisme normal est perturbé. S'agit-il d'une conséquence de la maladie, ou existe-t-il un métabolite non identifié qui est cause de la maladie.

Un stéroïde, le 3 α -hydroxy 5 α -17 α prégnane 20 one absent du sérum de femme gravide, aurait été découvert en cas d'ictère gravidique récidivant. Ce métabolite serait formé à partir des bactéries intestinales (SJOVALL - 66). Ces auteurs ont suggéré le rôle joué par la flore intestinale dans le développement de la cholostase.

LACHOWICZ et LEYKO (45) ont émis l'hypothèse d'une diminution de la pénétration des phosphates dans les érythrocytes pendant la gestation qui serait due à une élévation des oestrogènes.

Or, il a été montré des anomalies du métabolisme érythrocytaire chez les femmes atteintes d'ictère gravidique récidivant (70). Elles consistent en une augmentation de 19 % de l'ATP et une diminution de 24 % du "2,3 diphosphoglyceric acid" et des phosphates totaux.

Il est dommage de ne pas avoir de contrôle en dehors de la grossesse. En effet, ces anomalies métaboliques peuvent être le témoin d'anomalies enzymatiques, elles-mêmes en relation avec des troubles génétiques. Ces troubles érythrocytaires pourraient expliquer les diverses manifestations que le point de départ en soit placentaire ou hépatique.

Ainsi, la responsabilité des hormones stéroïdes et notamment des oestrogènes est certaine dans l'apparition de l'affection par leur activité cholostatique constante. Cependant, il est difficile de dire pourquoi ces oestrogènes produits en quantité normale provoquent une cholostase intra-hépatique chez un nombre limité de femmes.

Il faut admettre la notion de "terrain hépatique prédisposé".

Chez une minorité de femmes, sans doute génétiquement prédisposées, ces cholostases frustrées de la grossesse

et des contraceptifs oraux, se transformeraient en ictère franc.

Cette susceptibilité aux hormones stéroïdes présente un caractère familial. LARSSON-COHN (46) rapporte l'histoire d'une famille où la mère eut un prurit tenace au cours de ses huit grossesses. Une des filles a eu deux enfants sans inconvénients, la deuxième fille a eu deux grossesses avec subictère, la troisième fille a eu également deux grossesses compliquées d'ictère avec une récurrence lors de l'utilisation d'un contraceptif oral. La quatrième fille a présenté un ictère après noréthynodrel et mestranol donnés dans un but contraceptif.

Un facteur acquis peut être également invoqué, ce qui expliquerait la survenue de l'affection chez certaines femmes non dès la première grossesse, mais lors des grossesses ultérieures. L'observation de CAROLI et CHEVREL (21) montre un ictère cholestasique médicamenteux survenu après administration de Lyndiol, puis de Norluten chez une jeune femme de 19 ans ayant dans ses antécédents une prédisposition familiale aux hépatites ictériques. L'histologie montrait une atrophie centrolobulaire scléreuse avec cependant l'absence de signature inflammatoire. Il pourrait s'agir d'une réaction hépatique médicamenteuse simulant l'hépatite virale ou plus vraisemblablement d'une sclérose résiduelle centro-lobulaire acquise lors de son hépatite virale. Le contraceptif aurait sur ce fond cicatriciel déclenché une cholestase surajoutée.

Des anomalies de conjugaison par trouble du système glucuronyl-transférase ont été invoquées dans la pathogénie de cette affection.

Cette théorie est étayée par le fait que BROWN a trouvé en microscopie électronique des altérations des particules d'ARN et de glycogène qui jouent un rôle dans la synthèse des glucuronides de la bilirubine et que les progestatifs du sérum de femme enceinte inhibent la glucuronyl-transférase in vitro. (DOWBEN-HSIA - 25).

ARIAS (10) décrit, chez le nouveau-né, un ictère dû au lait maternel riche en stéroïdes hormonaux. Il apparaît

avec l'allaitement et disparaît à l'arrêt de celui-ci rappelant curieusement l'ictère gravidique récidivant. Cette affection du nouveau-né est due à une immaturité hépatique et vraisemblablement à un déficit passager en glucuronyl-transférase.

Inversement, l'administration de prégna-diol à des doses identiques à celles trouvées dans le lait maternel entraîne une hyperbilirubinémie chez le nouveau-né.

Les expériences de BEVAN (14) et de ses Collaborateurs font penser que ces mécanismes provoqués par le prégna-diol sont le fait d'une inhibition de la sécrétion des glucuronates de bilirubine plutôt que d'une inhibition véritable de la glucuronyl-transférase. Les métabolites de la progestérone pourraient avoir une action dans le transport de la bilirubine conjuguée de la cellule hépatique vers la bile potentialisant ainsi l'effet des oestrogènes.

ADLERCREUTZ et TENHUNEN (5) ont suggéré la possibilité d'un déficit, qui serait héréditairement transmis, de la capacité du pouvoir des enzymes de détoxification ou du "drug metabolizing enzymes" de BRODIE.

Ces enzymes ne sont pas exclusivement adaptées à métaboliser les toxiques exogènes, mais également de nombreux composés endogènes liposolubles de nature hormonale, par exemple les stéroïdes. Cette hypothèse est corroborée par le fait que l'ictère peut survenir chez les mêmes sujets après administration de méthyltestostérone ou de chlorpromazine.

Il s'agit d'une anomalie survenant chez des femmes génétiquement prédisposées. On remarquera la plus grande fréquence de lithiase biliaire chez des femmes ayant développé un ictère après contraceptifs oraux. (THULIN - 73).

Les oestrogènes seraient capables d'intervenir au niveau des mécanismes d'action des enzymes microsomales de la cellule hépatique. Ils agiraient par l'intermédiaire de l'augmentation des acides biliaires dihydroxylés, or l'augmentation de ces acides biliaires semble capable d'inhiber de façon compétitive le cytochrome P 450. maillon intermédiaire essen-

tiel dans le mécanisme d'action des enzymes oxydatives microsomales.

ESPINOZA et ses Collaborateurs (28) au Chili ont étudié l'effet d'un inducteur enzymatique, le phénobarbital chez neuf femmes atteintes d'ictère gravidique récidivant. Ils obtiennent une diminution du taux de bilirubine dans le sang. Chez sept femmes dont la bilirubinémie ne dépassait pas 50 mg %, après seize jours de traitement les taux de bilirubine se normalisent.

Ces résultats rejoignent ceux observés au cours de certains ictères à bilirubine libre.

L'administration de phénobarbital induit non seulement la synthèse accélérée des enzymes oxydatives microsomales et du coenzyme indispensable le cytochrome P 450, mais également celle des enzymes qui contrôle le taux de formation des glucuronides.

D'autre part, l'oestriol et certains progestatifs tels que le prégnane 3 α 20 β diol inhibent l'activité glucuronyl transférase hépatique. Ce métabolite présent dans les urines de femmes atteintes d'ictère gravidique récidivant disparaît après traitement par le phénobarbital.

L'aggravation ou la révélation par la grossesse de certaines maladies, notamment la maladie de Dubin Johnson, la cirrhose biliaire primitive, la choléstase récurrente bénigne, sont en faveur d'un trouble de l'excrétion au pôle biliaire.

Ce mécanisme est appuyé par les constatations faites en microscopie électronique : dilatation des canalicules biliaires dont les microvillosités sont aplaties, distordues ou disparues.

En conclusion, la nature hormonale de l'ictère cholestatique récidivant de la grossesse est aujourd'hui admise. Le rôle des hormones stéroïdes a eu leur confirmation avec

l'apparition des ictères après contraceptifs oraux.

S'il n'existe pas d'anomalies quantitatives de la sécrétion des oestrogènes pendant l'ictère, leur métabolisme normal est perturbé.

L'existence de formes familiales évoque une sensibilité individuelle particulière aux hormones stéroïdes.

Le mécanisme de la cholostase intra-hépatique est encore mal élucidé, c'est ainsi qu'on a invoqué :

- une augmentation de la viscosité de la bile,
- une hypotonie des voies biliaires.
- des anomalies de conjugaison par trouble du système glucuronyl-transférase,
- une diminution de la capacité des enzymes de détoxification intra-hépatocytaires qui serait héréditairement transmise,
- enfin un trouble de l'excrétion au pôle biliaire.

D'autres facteurs inconnus ou seulement suspectés pourraient entrer en ligne de compte.

oOo

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

MEDICAL

Le traitement doit être adapté à la bénignité réputée de la maladie pour la mère.

TRAISSAC (74) rapporte une observation de DEBRAY dans laquelle la malade, bien que drainée chirurgicalement, n'a pas déjàuni malgré un écoulement biliaire satisfaisant.

Les tubages duodénaux répétés et l'emploi de cholérétiques sont peu efficaces.

L'alitement ne paraît pas indispensable. Les prescriptions diététiques sont celles de toute grossesse normale. Des injections de vitamines K₁ peuvent être nécessaires pour corriger une hypoprothrombinémie.

Le prurit a fait l'objet de nombreuses tentatives thérapeutiques. Les antihistaminiques, les sédatifs ont une action très insuffisante. La cholestyramine (CUEMID), agissant comme résine échangeuse d'ions, facilite l'excrétion fécale des acides biliaires et diminue le prurit. La bénignité pour l'enfant de ce médicament n'ayant pas été démontré rend son utilisation délicate.

L'emploi de deux inducteurs d'enzymes, le phénobarbital et le glutéthimide (Doridène) permet d'améliorer le prurit. Il agissent en induisant un surcroît de production d'une enzyme microsomale hépatique : la glucuronyl-transférase.

OBSTETRICAL

Le traitement obstétrical est délicat car si certaines femmes présentent toujours des accouchements prématurés ou des morts in utero, d'autres, au contraire, ont toujours des enfants normaux lors de grossesses menées à terme.

Dans tous les cas, il faut considérer les grossesses de femmes atteintes d'ictère gravidique récidivant comme des grossesses à risque foetal élevé nécessitant une surveillance particulière : examens cliniques répétés en milieu hospitalier, dosage de l'oestriol urinaire assuré tous les jours en fin de grossesse, enregistrement du rythme cardiaque foetal.

Chez une femme enceinte ayant présenté un accouchement prématuré lors d'une première grossesse accompagnée d'ictère, la surveillance foetale, l'emploi de Salbutamol ou de Ritodrine dès la moindre menace vont permettre d'obtenir des enfants viables parce que peu prématurés.

S'il y a déjà eu des morts in utero, le déclenchement médical du travail, voire une césarienne avant terme, sont indiqués en fonction des critères de maturité foetale.

ELIAKIM (26) obtient un enfant vivant par une induction du travail à la 31ème semaine d'aménorrhée lors d'une quatrième grossesse ; les deuxième et troisième grossesse s'étaient terminées respectivement par la naissance d'un enfant mort et macéré et d'un mort-né.

Enfin, chez les femmes ayant présenté un ictère gravidique récidivant, la contraception doit utiliser d'autres moyens que la "pilule" car les oestro-progestatifs entraînent la réapparition de l'ictère cholostatique.

- oOo -

CONCLUSION

L'ictère gravidique récidivant est, par ordre de fréquence, le deuxième ictère de la grossesse après l'hépatite virale.

Il apparaît au cours de la grossesse et disparaît dans les jours suivant l'accouchement sans laisser de séquelles.

Le prurit est pratiquement constant et s'installe quelques semaines avant l'ictère. Il peut être le seul signe pathologique et doit être alors considéré comme un "équivalent" de l'ictère gravidique récidivant.

L'ictère est indolore et apyrétique et s'accompagne toujours biologiquement d'un syndrome de cholostase,

Les images obtenues tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique confirment la cholostase clinique.

L'évolution est toujours favorable pour la mère. après l'accouchement, le prurit disparaissant après quelques jours, l'ictère en quelques semaines. Seuls la menacent un nouvel ictère ou un prurit isolé lors d'une nouvelle grossesse.

Le pronostic foetal réservé est dû à la fréquence des avortements et des accouchements prématurés, mais il demeure un cas d'espèce, il sera bon chez certaines femmes lors de grossesses successives, et sévère chez d'autres.

Le diagnostic est retenu une fois éliminée l'hépatite virale, la lithiase biliaire, l'hémolyse, l'ictère médicamenteux.

La pathogénie de cet ictère cholestatique est encore imprécise. Le rôle des hormones stéroïdes est démontré par l'analogie de cet ictère avec celui induit par les contraceptifs oraux.

L'existence de cas familiaux évoque la possibilité d'une prédisposition génétique.

Le traitement médical est essentiellement celui du prurit par la choléstyramine et les inducteurs d'enzymes (phénobarbital et glutéthimide).

Il convient, enfin, d'insister sur la nécessité d'une surveillance toute particulière de la grossesse (examens cliniques répétés, oestrioluries, enregistrement du rythme cardiaque foetal) permettant ainsi d'éviter la naissance d'enfants trop prématurés.

- oOo -

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADLERCREUTZ H. - IKONEN E. -
Oral contraceptives and liver damage.
Brit. Med. J. 1964
2 - p. 1133
- 2 - ADLERCREUTZ H. - SVANBORG A. - ANBERG A. -
Recurrent jaundice in pregnancy. I - A clinical and
ultra-structural study.
Am. J. Med. 1967
42 - 335/340
- 3 - ADLERCREUTZ H. - SVANBORG A. - ANBERG A. -
Recurrent jaundice in pregnancy. II - A study of
the oestrogens and their conjugation in late pregnancy
Am. J. Med. 1967
42 - 341-347
- 4 - ADLERCREUTZ H. - TIKKANEN R. -
Recurrent jaundice in pregnancy. III - Quantitative
determination of urinary oestriol conjugates, including
studies in pruritus gravidarum.
Am. J. Med. 1973
54 - 600-604
- 5 - ADLERCREUTZ H. - TENHUNEN R. -
Some aspects of the interaction between natural and
synthetic female sex hormones and the liver.
Am. J. Med. 1970
49 - 630-648
- 6 - AHLFELD F. -
Berichte und arbeiten aus der geburtshilflich gynaeko-
logischen klinik zu giessen.
Mit beiträgen von F. Marchand-Leipzig : Grunow - 1883
p. 148

- 7 - ALBOT G. - ZEROLO J. - CAMILLERI J.P. - KAPPANDJI I.A. -
LAFON J. -
Ictère récidivant de la grossesse et cholangiotite
chronique isolée ou maladie de Hanot et Mac-Mahon.
Sem. Hop. Paris 1972
48 - 3425-3441
- 8 - ARFWEDSON H. -
General pruritus in pregnancy : symptom of liver
dysfunction,
Obstet Gynec. 1956
7 - 274-276
- 9 - ARFWEDSON H. - VON STUDNITZ W. -
Veber bei schwangerschaft pruritus auf tretende
veranderungen der lipoproteine, lipoid und protein
gehaltes in serum.
Klin. Wschr. 1956
34 - 175-183
- 10 - ARIAS I.M. - GARTNER L.M. - SEIFTER S. - FURMAN M. -
"Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia
associated with breast feeding and a steroid, pregnane
3 α 20 β Diol. in maternal milk that inhibits glucuro-
nide formation in vitro",
J. Clin. Invest. 1964
43 - 2037-2047
- 11 - BERTRAND L. - MICHEL H. - DORST V. - ARNIHAC C.
Hepatose cholestatique de la grossesse. (A propos de
12 cas).
Société des Sciences Médicales et Biologiques de
Montpellier - 6 Novembre 1970
3 - 12
- 12 - BERTRAND C. - MICHEL H. -
Ictère grave et grossesse.
Un. Med. Can. 1970
99 - 1447-1463

- 13 - BERTHELOT P. - SICOT C. - BENHAMOU I.P. -
Les hépatites médicamenteuses. Etude analytique
des médicaments responsables.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1965
10 - 140-179
- 14 - BEVAN B.R. - HOLTON J.B. - LATHE G.H. -
The effect of pregnandiol - pregnandiol glucuronide
on bilirubin conjugation by rat liver slices.
Clin. Sc. 1965
29 - 353-360
- 15 - BOAKE W.C. - SCHADE S.S. - MORISSEY J.F. - SHAFFNER F. -
Intrahepatic cholestatic jaundice of pregnancy
followed by enovid - Induced cholestatic jaundice.
Ann. Int. Med. 1965
63 - 302-308
- 16 - BOCQUIEM Y. -
Les ictères de la grossesse.
Gynec. Obstet. (Fr) 1961
60 - 462-484
- 17 - BROWN D.F. - PORTA E.A. - REDER J. -
Idiopathic jaundice of pregnancy - Clinical chemical
and ultrastructural hepatic changes in three cases.
Arch. Intern. Med. 1963
111 - 592-606
- 18 - CAROLI J. - PUYO G. -
Les ictères au cours de la grossesse.
Entretiens de Bichat 1954
- 19 - CAROLI J. - PUYO G. - RAMPON -
Remarques sur les hépatites ictérigènes de la grossesse.
Sem. Hop. Paris 1954
30 - 1692-1701
- 20 - CAROLI J. -
Les ictères gravidiques.
Rev. Med. Liège 1968
23 - 725-737

- 21 - CAROLI J. - CHEVREL B. -
Les ictères des contraceptifs oraux.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1968
43 - 183-200

Les ictères gravidiques.
Vie Med. 1969
50 - 949-962
- 22 - CAROLI J. - CHEVREL B. - RAUTUREAU M. - HECHT Y. -
A propos des anomalies biologiques, histologiques
hépatiques liées aux contraceptifs oraux. Note sur le
comportement des acides biliaires, de la B.S.P. et
du vert d'indocyanine.
Path. Biol. (Paris) 1968
16 - 935-942
- 23 - CHEVREL B. - CHEVREL J.P. -
Les ictères propres de la grossesse.
Concours Med. 1967
89 - 1041-1051
- 24 - COMBES B. - SHIBATA H. - ADAMS R. - MITCHELL B.D.
TRAMMELL V. -
Alterations in sulfobromophthalein sodium - removal
mechanisms from blood during normal pregnancy.
J. Clin. Invest. 1963
42 - 1431-1442
- 25 - DOWBEN R.M. - HSIA D.Y.Y. -
Inhibition of glucuronyl transferase by steroids.
J. Lab. Clin. Med. 1962
60 - 870
- 26 - ELIAKIM M. - SADOVSKY E. - STEIN O. - SHENKAR Y.G.
Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy.
Arch. Int. Med. 1966
117 - 696-705
- 27 - EPPINGER H. -
Die leberkrankheiten.
Wein springer 1937

- 28 - ESPINOZA J. - BANAFI L. - SCHNAIDT E. -
The effect of phenobarbital on *intrahepatic*
cholestatis of pregnancy.
Am. J. Obst. Gynecol. 1974
119 - 234-238
- 29 - FAST B.B. - ROULSTON T.M. -
Idiopathic jaundice of pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn. 1964
88 - 314-321
- 30 - FRIEDBERG V. -
Die leberfunktion in der schwangerschaft.
Munch. Med. Wschr. 1963
105 - 58-64
- 31 - GALLAGHER T.F. Jr - MUELLER M.N. - KAPPAS A. -
"Estrogen Pharmacology. IV : studies on structural
basis for estrogen-induced impairment of liver function".
Medecine (Balt) 1966
45 - 471-479
- 32 - GROS H. -
Der rezidivierende idiopathische schwangerschaft
ikterus.
Deutsch Med. Wschr. 1958
83 - 383-386
- 33 - HAEMMERLI U.P. -
Jaundice during pregnancy with special emphasis on
recurrent jaundice during pregnancy and its differential
diagnosis.
Acta Med. Scand. 1966
179 - (suppl. 444) - 111 pages
- 34 - HECHT Y. - GODEAU P. - CAROLI J. -
Cholostase recurrenente chez deux soeurs.
Presse Médicale 1968
76 - 2093-2096
- 35 - HOLZBACH R.T. - SANDERS J.H. -
Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy.
J.A.M.A. 1965
193 - 542-544

- 36 - HOFBAUER J. -
Beiträge zur ätiologie und zur klinik der gradiditäts
Toxikosen (cholämie, eklampsie, hyperemese).
Z. Gebursh, Gynök. 1907
61 - 200-274
- 37 IKONEN E. -
Jaundice in late pregnancy.
Acta Obst. Gynec. scand. 1964
43 (suppl. 5) - 1 - 130
- 38 - INGERSLEV M. - TEILUM G. -
Biopsy studies on the liver in pregnancy.
Acta Obst. Gyn. Scand. 1946
25 - 339-352
- 39 - INGERSLEV M. - TEILUM G. -
- Jaundice during pregnancy. -
Acta Ogst. Gyn. Scand. 1951
31 - 74-89
- 40 JUSTIN-BESANCON L. - PEQUINOT H. - ETIENNE J.P. -
PHILBERT M.
L'ictère gravidique récidivant.
Rev. Med. Franç. 1959
11 - 75-83
- 41 KATER R.MH. - MISTILLIS S.P. -
"Obstetric cholestasis and pruritus of pregnancy".
Med. J. Aust. 1967
54 - 638-640
- 42 - KEHRER E.
Die bedeutung des ikterus in der schwän. Gerschaft
für mutter und kind : klinische und experimentale
untersuchungen.
Arch. Gynaek. 1907
81 - 129
- 43 - KLEINER G.J. - KRESH L. - ARIAS I.M. -
Studies of hepatic excreting function. The effect
of norethynodrel and mestranol on B.S.P. metabolism
in women of child-bearing age.
New Engl. J. Med. 1965
273 - 420-423

- 44 - KREEK M.J. - SLEISENGER M.H. - JEFFRIES G.H. -
"Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy
with demonstrated oestrogen sensitivity".
Amer. J. Med. 1967
43 - 795-803
- 45 - LACHOWICZ L. - LEYKO W. -
Clin. Chim. Acta. 1965
12 589
- 46 - LARSSON-COHN U. -
Jaundice and oral contraceptive.
The Lancet 1967
1 - 679
- 47 - LARSSON-COHN U. - STENRAM U. -
Liver ultrastructure and function in icteric and
non icteric women using oral contraceptive agents.
Acta Med. Scand. 1967
181 - 257-264
- 48 - LARSSON-COHN U. -
Oral contraception and liver - function tests.
Brit. Med. J. 1965
1 - 1414-1415
- 49 - LEBON J. - CLAUDE R. - TRICOIRE J. - GALLEY P. -
LEUTENEGGER M. -
Ictère gravidique récidivant.
Algérie Med. 1961
65 - 235-244
- 50 - LEVRAT M. - DESCOS L. - PASQUIER J. - PHELIP E. -
Ictère gravidique récidivant. A propos de deux cas.
Lyon Med. 1968
37 443-455
- 51 - LEVY G. - KELLER B. - WEILL J.P. - RENNER L. -
A propos d'un cas d'ictère gravidique récidivant.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1965
17 - 81-83

- 52 - LEVI A.J. - GATMAITAN Z. - ARIAS IM. -
Two hepatic cytoplasmic protein fractions Y and Z
and their possible role in the hepatic uptake of
bilirubine sulfobromophtalein and their other anions.
J. Clin. Invest. 1969
48 - 2156-2167
- 53 - LIEBHART M. - WOJCICKA J. -
Microscopic patterns of placenta in cases of pregnancy
complicated by intra-hepatic cholestasis. (Idiopathic
jaundice).
Polish Medical Journal 1970
9 - 1789-1600
- 54 - MUNNEL E.W. - TAYLOR A.C. -
Liver blood flow in pregnancy hepatic vein catheteri-
zation.
J. Clin. Invest. 1947
26 - 952-956
- 55 - NIXON W.C. - EGELI E.S. - LAGNEUR W. - JAHYA D. -
Icterus in pregnancy. A clinico-pathological study
including liver biopsy.
Journal Obst. Gyn. 1947
54 - 642
- 56 - OCKNER R.K. - DAVIDSON C.S.
Hepatic effect of oral contraceptives.
New. Engl. J. Med. 1967
276 - 331-334
- 57 - ORELLANA-ALCALDE J.M. - DOMINGUEZ J.P. -
"Jaundice and oral contraceptive drugs".
Lancet 1966
2 - 1278-1280
- 58 - PAULSEN C.A. -
"Progestin metabolism : special reference to estrogenic
pathways".
Metabolism 1965
14 - 313-319

- 59 - PAVEL I. - CEAUSI G. - GARTENBERG A. -
L'ictère récidivant au cours des grossesses succes-
sives.
Rev. Intern. Hépat. 1957
7 - 317-324
- 60 - PERREAU P. - ROUCHY R. -
Ictère cholostatique récidivant de la grossesse.
Gyn. Obst. 1961
60 - 161-179
- 61 - PUYO G. -
Contribution à l'étude de certains ictères de la
grossesse.
Thèse de Paris 1953
1ère Série, 105, n° 515
- 62 - SCHWALM M. -
Recidivierender schwanger schaftsikterus.
Zbl. Gynäk. 1932
56 - 2098-2105
- 63 - SCHAFFNER F. -
"The effect of oral contraceptives on the liver".
J. Amer. Med. Ass. 1966
198 - 1019-1021
- 64 - SHEEHAN H.L. -
Jaundice in pregnancy.
Amer. J. Obstr. Gyn. 1961
81 - 427-440
- 65 - SHERLOCK S. -
Diseases of the liver and biliary system.
Fourth Edition 1968
p. 18
- 66 - SJOVALL J. - SJOVALL K. -
Steroïd sulphates in plasma for pregnant woman
with pruritus and elevated plasma bile and levels.
Ann. Clin. Res. 1970
4 - 321-337

- 67 . SONG C.S. - RIFKIND A.B. - GILLETTE P.N. - KAPPAS A. -
Hormones and the liver.
Am. J. Obst. Gyn. 1969
105 - 813-817
- 68 SVANBORG A. - OHLSSON S. -
Recurrent jaundice of pregnancy - A clinical study
of 22 cases.
Am. J. Med. 1959
27 - 40-49
- 69 . SVANBORG A. - VIKROT O.
Plasma lipids in recurrent jaundice of pregnancy.
Acta Med. Scand. 1967
181 - 83-87
- 70 - SVANBORG A. .
A study of recurrent jaundice of pregnancy.
Acta Obst. Gyn. Scand. 1954
33 - 434-444
- 71 - THOMPSON R.P.H. - WILLIAMS R. -
Contraception with chlormadinone acetate in woman
with previous contraceptive jaundice.
Brit. Med. J. 1970
1 - 152
- 72 - THORLING L.
Jaundice in pregnancy. A clinical study.
Acta Med. Scand. 1955
151 (suppl. 302) 1 123
- 73 . THULIN K.E. - NERWARK J. .
Seven cases of jaundice in women taking an oral
contraceptive, anovlar.
Brit. Med. J. 1966
1 - 584-586
- 74 TRAISSAC F.J. - BERAUD C. - PACCALIN J. - BROUQUET J. -
L'ictère gravidique récidivant.
Presse Med. 1963
71 - 2697-2700

75 - VIGNES H. -

Maladies des femmes enceintes.

Masson et Cie Edit. Paris 1935

11 - 28-51

76 - WOJCICKA J. - ROSZKOWSKI I. - LEYKO W. -

Erythrocyte metabolism in pregnancy complicated
by idiopathic jaundice.

Am. J. Obst. Gyneco. 1969

105 - 561-566

77 - ZUCHERMAN H. - SADOVSKY E. -

Thermostable alkaline phosphatase in pregnancy.

Israel J. Med. Sc. 1965

1 - 230

- oOo -

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

